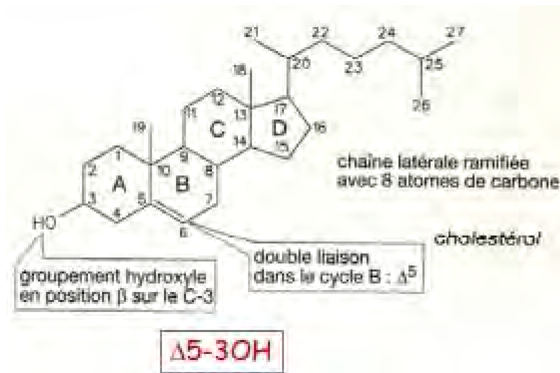
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful



# Les hormones stéroïdes :

## I) Introduction :

-Ce sont des hormones comportant toutes un noyau cyclo-pentano-perhydro-phénantrène, dérivant du noyau cholestane dérivant lui-même du noyau cholestérol.




A)-Formées par trois groupes :

1) Stéroïdes sexuelles :

- Androgènes (Testostérone) 19 C.
- Oestrogènes (Oestradiol) 18 C.
- Progestrogènes (Progestérone) 21 C.

2) Glucocorticoïdes (cortisol) 21 C.

3) Minéralocorticoïdes (Aldostérone) 21C.

B)-Les organes stéroïdogènes (produisant ces hormones) :

***Testicules :** Androgènes

***Ovaires :** œstrogènes et progestogènes.

***La cortico-surrénale** :

→Zone glomérulée : Minéralocorticoides (Aldostérone).

→Zone fasciculée : Glucocorticoïdes (cortisol).

→Zone réticuléee : Androgènes surrénaliens (Androstènedione et déhydroépiandrostérone DHEA).

***Placenta :** Convertit des précurseurs en provenance du sang maternel.

***Cerveau** : Fabrique des neurostréroïdes (progestatifs+androgènes)

***Tissu adipeux** : Fabrique en cas d'obésité des œstrogènes.

C)-Rôles :

1) Stéroïdes sexuels :

- Apparition des caractères sexuels et leur maintien à la puberté.
- Fonction de reproduction : gamètogenèse et maintien de la grossesse.
- Développement osseux.

2) Glucocorticoïdes :

- Métabolisme : protéique- glucidique – lipidique.
- Immunité.
- Inflammation.

3) Minéralocorticoïdes : Equilibre hydro-minéral.

Rq ! Les stéroïdes peuvent être des hormones ou des précurseurs d'hormones.

**II) Métabolisme = Stéridogenèse :**

Lieu : intra mitochondrial.

A) Sources du cholestérol :

1) Cholestérol circulant associé aux LDL.

2) Stock intracellulaires.

3) Synthèse de cholestérol endogène dans le foie, les reins et glandes endocrines, en cas de besoin, à partir de l'acétyl CoA.

B) Transfert du cholestérol vers la mitochondrie : (Etape préliminaire)

●Le cholestérol doit être transféré du cytosol vers la mitochondrie grâce à la protéine STAR ( Steroïdogenic Acute Regulatory Peptide).

●Cette étape est LIMITANTE.

●En cas de déficit ou mutation → Il y aura un déficit de TOUTES les hormones stéroïdes.

●La STAR est stimulée par

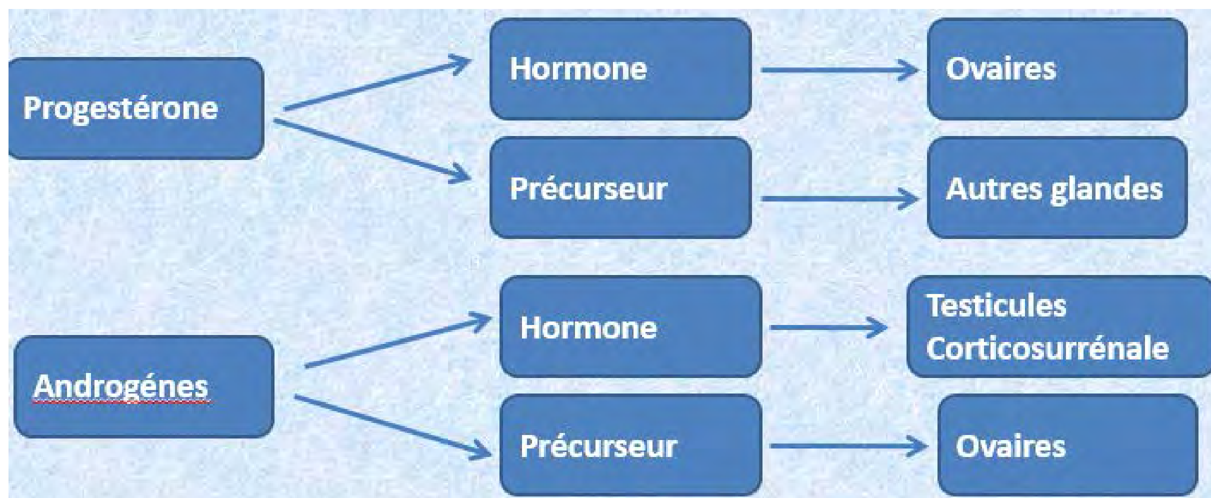
-L'ACTH au niveau de la surrénale.

-La LH au niveau des gonades.

Rq ! La progestérone n'est pas obligatoire à la synthèse de tous les stéroïdes à l'exception de l'adostérone.

C) Etapes de la stéroïdogénèse :

Les stéroïdes sont produits pas filiation à partir du cholestérol.




Cholestérol (27C) → Pregnenolone (noyau prégnane) (21C) → Progestogènes (21C)

↙ ↓ ↘

GC (21C) MC (21C) Androgène (21C)

<u>1) Cholestérol → Pregnenolone :</u>

C'est une étape préliminaire, commune à la biosynthèse des hormones stéroïdes.

Cholestérol (27C) → Pregnenolone (21C).

- 3 activités enzymatiques: 20-hydroxylase, 22- hydroxylase et 20-22 desmolase.
- Ces 3 activités sont regroupées en une seule structure commune: cytochrome P450 scc (side chain cleavage).
- Gène: CYP11A1. Mutation → Déficit de toutes les hormones stéroïdes.
- Localisation: face interne des mitochondries.

Rq ! Le pregnenolone (ou noyau pregnane) est un intermédiaire obligatoire à la synthèse des hormones stéroïdes.

<u>2) Elimination de 2C passage : 21C → 19C :</u>

C19= Noyau androstane.

Pregnonolone → 17 OH-Pregnenolone → DHEA

●2 étapes: hydroxylation en 17, coupure C17-C20 :

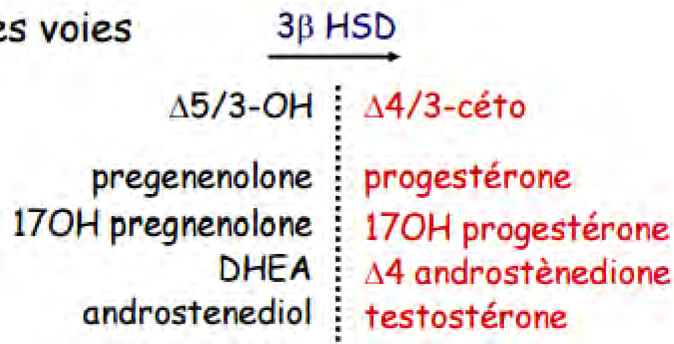
●Enzymes : 1) 17α Hydroxylase 2) 17-20 Lyase.

●1 seule structure: cytochrome P450 c17 (gène CYP17A1).

●Localisation: Reticulum endoplasmique (transfert pregnenolone).

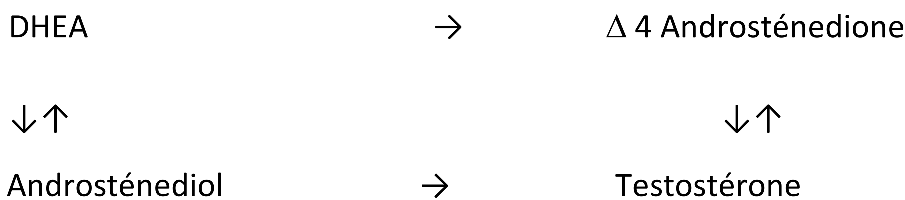
3) Voie Δ5 → voie Δ4 :

- Déshydrogénation du 3βOH → cétone en 3
- Isomérisation double liaison: Δ5 en Δ4
- 1 activité enzymatique: 3β HSD (hydroxy steroide deshydrogenase)




4) Synthèse de la testostérone :

- Hydroxylation du 17C.
- Les androgènes actifs sont 17OH
- 1 activité enzymatique: 17β HSD (hydroxy steroide deshydrogenase)



DHEA → Δ 4 Androsténedione

↓↑ ↓↑

Androsténediol → Testostérone

5) Conversion testostérone en dihydrotestostérone (DHT) :



Testostérone → DHT

- 1 activité enzymatique: 5α reductase.

6) Synthèse des Œstrogènes :

- Hydrogénation en C3.
- Perte du C19.
- Réarrangement phénolique cycle A.



Androsténedione → Estrone (E1)



Testostérone → Estradiol (E2)

Rq ! Les œstrogènes dérivent des androgènes.

D) Biosynthèse des stéroïdes surrénaliens:

●Histologiquement : Glomérulée → MC (Aldostérone)

Fasciculée → GC (Cortisol)

Réticuléé →>Androgènes surrénaliens.

●La fasciculée et la réticulée se partagent la biosynthèse des GC et des androgènes surrénaliens, toutefois, chaque zone du cortex surrénalien est spécialisée dans la synthèse d'un type d'hormone.

●A la spécificité tissulaire correspond une spécificité enzymatique :

| Zone | Enz présentes | Enz absentes | Hormones synthétisées |
|---|---|---|---|
| **Glomérulée** | 18 hydroxylase<br>21 hydroxylase | 17 hydroxylase | **Aldostérone** |
| **Fasciculée** | 17 hydroxylase<br>21 hydroxylase | 18 hydroxylase | **Cortisol** |
| **Réticulée** | 17 hydroxylase | 18 hydroxylase<br>21 hydroxylase | **Androgène** |

●Localisation subcellulaire des enzymes :

**-Mitochondrie** : 11 β hydroxylase ; 20,22 desmolase.
-**RE** : 17 hydroxylase, 21 hydroxylase.
**-Cytosol** : 18 hydroxylase.

1) Biosynthèse des minéralocorticoïdes : (Glomérulée)

●3 hormones MC : 11 Desoxycorticostérone (11 DOC), Corticostérone et Aldostérone.

Progestérone → 11 DOC → Corticostérone → 18 hydroxy-corticostérone



**Aldostérone**

●Agoniste (activité minéralocorticoïde) et anatgonistes de l'Aldostérone :

-03 agonistes stéroïdes naturels : cortisol, corticostérone et 11 Doc.

-Agoniste non stéroïdes : Réglisse.

-Antagoniste stéroïde naturel : Progestérones (à concentration élevée).
-Antagoniste non stéroïde : Spiranolactone → Inhibiteur compétitif de l'aldostérone, utilisé comme médicament antihypertenseur.
Rq : La 18 hydroxy-stéroïde déshydrogénase = Aldostérone synthase, présente uniquement dans la glomérulée, spécifique de l'Aldostérone et n'intervient pas dans la synthèse du cortisol.

2) Biosynthèse des glucocorticoïdes : « Cortisol »

Progestérone → 17 hydroxyprostérone →11 desoxy-cortisol →Cortisol

Enz : 11 β Hydorxylase
Inhibée par : Métopirone → Pas de synthèse de cortisol.

3) Biosynthèse des Androgènes surrénaliens = Androgènes Mineurs (Réticulée) :
3 hormones : Androsténedione (Δ4) - sDHEA (sulfate DiHydroEpiAdrostérone) et DHEA (ou Δ5).
Rq :

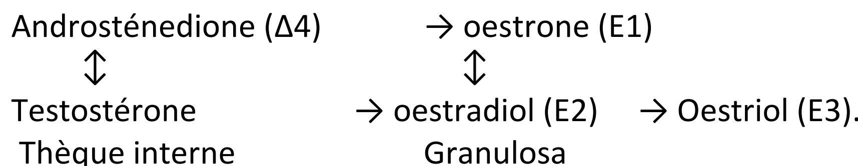
- Les 4/5 de la DHEA sont sécrétées sous forme sulfatée (sDHEA).
- La sDHEA est exclusivement produite par les corticolsurrénales en dehors de toute grossesse.
- C'est la forme circulante de la DHEA.
- C'est une forme de réserve de la DHEA.
- Sur le plan quantitatif, les androgènes surrénaliens représentent 2/3 (plus nombreux) des androgènes, mais le **1/3 gonadique** est le plus **actif**.
- Une partie des androgènes surrénaliens se transforme en testostérone dont la proportion reste très faible par rapport à la testostérone d'origine testiculaire.

E) Biosynthèse des gonado-stéroïdes :
1) Biosynthèse des androgènes gonadiques= Androgènes Majeurs :
●Au nombre de deux : la Testostérone et la 5-α DHT.
●La DHT est l'androgène le plus actif.
●La DHT se fixe sur le récepteur des androgènes avec plus d'affinité que la testostérone.
●La DHT provient exclusivement de la testostérone périphérique extra-gonadique, cette conversion se fait grâce à la 5 α Réductase.
Rq !
**Dans les ovaires** : La thèque interne fabrique Δ5 / Granulosa + Corps jaune fabriquent : Δ4.(+++)
**Testicules** : fabriquent Δ4 et Δ5.

**Cellules de Leyding** : fabrique 95 %de la testostérone.

2) Biosynthèse des œstrogènes : E1-E2-E3

L'aromatisation : c'est une réaction **irréversible** des androgènes en œstrogènes grâce aux **aromatases**.




●Aromatase = 19 hydroxylase = Œstrogène synthètase. C'est l'enz des ovaires et du placenta

●E1 est convertie en E2 grâce à la : 17 β Hydroxy stéroïde Déshydrogénase.

Rq :

**a) Estradiol E2 ou oestradiol :**

●Principal estrogène.

●Chez la femme en âge de reproduction.

●Chez la femme post-ménopausée :

- Par conversion (ou aromatisation) périphérique (foie, tissus adipeux et muscles) des androgènes surrénaliens: taux bas.

●Chez l'homme

- 20 % cellules de Sertoli (testicule).
- 80% conversion périphérique des androgènes.

**b) Estrone E1 +++ placentaire :**

●Chez la femme ménopausée et chez l'homme:

- E1 et son sulfate: principal œstrogène circulant.

**c)Estriol E3 :**

●Chez la femme en âge de reproduction:

●Au cours de la grossesse.

- Quantité massive.
- Synthétisé par l'unité foeto-placentaire.

3) Biosynthèse des progestatifs :

3 Hormones : Pregnenolone, progestérone (+++) et 17αhydroxyprogestérone.

Pregnolone → 17 hydroxy pregnenolone.

↓ ↓

Progestérone →17 hydroxy progestérone.

Rq !

●La progestérone est un **précurseur d'hormones** pendant la phase **folliculaire**.

●La progestérone est une **hormone** pendant la phase **lutéale** (libérée dans le sang).

● Oestradiol E2 et Progestérone varient en fonction des phases du cycle ovarien contrairement aux androgènes ovariens.

●Localisation tissulaire :

**Ovaire** (et surrénale faible) : Chez la femme en âge de reproduction non enceinte.
**Corps jaune** (ovaire) : Au début de la grossesse (inf. à 12 semaines).
**Placenta** : Après 12-14 semaines de la grossesse.
**Surrénale** : Chez l'homme ou la femme ménopausée.

**III) Transport des hormones stéroïdes :**

La concentration du transporteur influe sur la concentration d'hormone transportée.
La TEBG (TéstostéronOestrogen Bindin Globulin).
La SBG transporte :

- La testostérone.
- La DHT.
- Androstendiole.
- Oestrogènes.

En cas de grossesse et en hyperthyroïdie→ Augmentation du taux de la SBG

Rq ! 2 Hormones présentent un rythme **circadien** : Cortisol et la testostérone.

**IV) Catabolisme :**

→Le dosage des stéroïdes dans les urines des 24h présent l'avantage de mesurer la production globale et journalière de cette hormone.
→Toutes les hormones stéroïdes subissent au niveau du foie un catabolisme important. Il s'agit de réactions d'oxydo-réduction d'une part et de sulfo et/ou de glycuro-conjugaison d'autre part qui permettent à ces molécules, initialement insolubles dans l'eau, de devenir hydrophiles et par conséquent de pouvoir être éliminées dans les urines. Donc les urines sont la voie d'excrétion principale de toutes les hormones stéroïdes.

1) Catabolisme de Cortisol :

●Le cortisol est **réversiblement** converti en cortisone grâce à la **11 β hydroxystéroïde déshydrogénase** Type2, qui constitue un moyen de régulation, car il empêche l'action minéralo-corticoïde du cortisol.
Dans les organes cibles des minéralocorticoïdes (Aldostérone-corticostérone et 11DOC), la 11β hydroxystéroïde déshydrogénase empêche l'accès du cortisol au récepteur minéralocorticoïde en le transformant en cortisone.
●Il existe 02 types d'enzyme :
Type1 : convertie cortisone → cortisol.
Type 2 : convertie le cortisol → cortisone.

En cas de mutation de type 2 il y aura un excès de minéralo-corticoïdes (Syndrôme de l'Excès Apparent en Minéralocorticoïdes : AME) avec un taux d'aldostérone normal.

2) Catabolisme des Androgènes :

Catabolite : 17 cétostéroïdes → Androsténediol.
↘ Androsténone (DHEA).

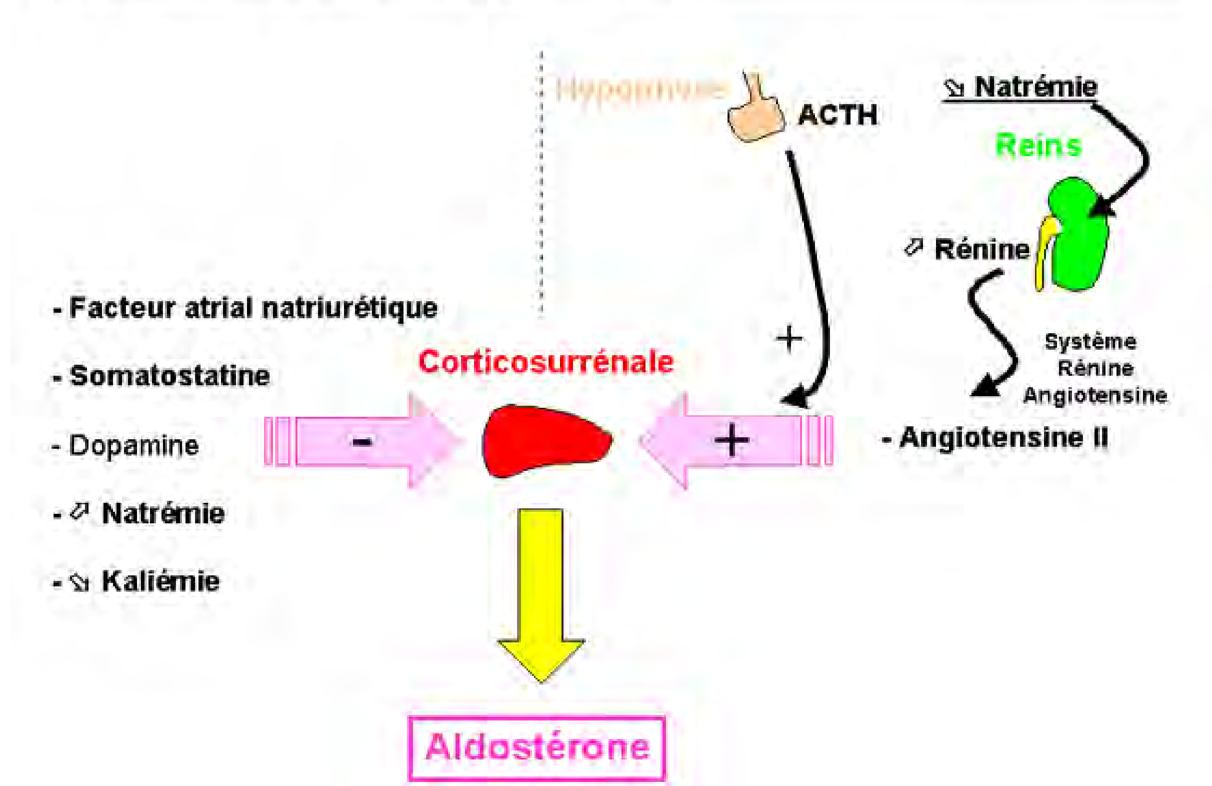
●La présence d'androsténediol reflète l'utilisation périphérique des androgènes par les cellules cibles de la 5α DHT.

V) Régulation :

**1) Aldostérone** : dépend de l'axe rénine-angiotensine II et faiblement de l'axe hypothalamo-hypophysaire corticotrope par l'ACTH.

→02 hormones cardiaques inhibent l'aldostérone : Hormone de l'oreille ANP (ou ANF Auricular Natremic Protid ou Factor) et BNP hormone du ventricule (Brain Natriuretic Peptid).

**Régulation de la sécrétion d'aldostérone**




**2) Cortisol** : Dépend de l'axe corticotrope.

**3) Gonado-stéroïdes** : Le feed-back (complexe HT-HP) varie selon le cycle chez la femme.

Négatif en Phase folliculaire et Postif en phase lutéale.

Rq !

-L'axe corticotrope régule :

- Les glucocorticoides +++
- Les androgènes surrenaliens ++

- Les minéralocorticoides+

## VII) Biosynthèses particulières :

### A) Grossesse :

●Les hormones stéroïdiennes sont les mêmes que celles de cycle menstruel mais : leurs origines sont différents. Il existe 02 périodes sur le plan hormonologique
1er trimestre : Corps jaune et placenta
2ème et 3ème trimestres : Unité foeto-materno-placentaire0

●Le placenta Fabrique 2 hormones peptidiques et 2 hormones stéroïdes:

●Les deux hormones peptidiques sont : HCG et HCS
→**HCG** (Humain Chorionic Gonadotrophin) :
-Détectable dans le sang maternel à partir du 8ème jour de grossesse.
-Sert au diagnostic de grossesse (β HCG).
-Action LH like et TSH like et Prolactine like.
-Effet diabétogène : Augmentation de la glycémie maternelle pour procurer du glucose au fœtus.

→ **HCS** (Humain Chorionic Somato-mammotrophic)
ffet : GH like – Lactogène - Lutéotrope.
●Les deux hormones stéroïdes : Œstrogènes (Oestriol, oestradio et oestrone) et Progestatifs (progestérones).
**→Œstrogène :**
●Rôle : croissance de fœtus et stimule la prolactine chez la mère.
- La présence des E3 dans les urines de la maman reflète le bon développement fœtal, dont le taux est lié à l'âge de la grossesse.
-L'oestriol E3 n'est produit en quantité significative que pendant la grossesse par le placenta.
●Interprétation
→Taux>420$n$mol/L : Fœtus en bonne santé.
→140<Taux<420 nmol/L : Souffrance fœtal ou trisomie 21.
→Taux< 140 nmol/L : Mort intra-utérine ou risque d'avortement.

→**Progestérone:**
Rôle : Maintien de la grossesse, en empêchant les contractions de myomètre.

Unité foeto-materno-placentaire : (Durant les 2ème et 3ème trimestres)
-La mère : fournit du cholestérol au placenta et reçoit E du fœtus
-Placenta : Fournti les oestrogènes (oetradiol) et progestérone au fœtus.
-Fœtus : Fournit oestriol à la mère et androgènes au placenta.
Rq !
Le placenta exprime une aromatase mais pas la 17α hydroxylase (donc ne synthétise pas d'androgènes et de progestérones)

Le fœtus exprime la 17α Hydroxylase (donc synthétise progestérone et œstrogène).
Mais pas d'aromatase pour la synthèse des oestrogènes.
La sDHEA est produite par la surrénale de la mère et du fœtus.

**B) Cerveau :**

Neuro-stéroïdes : synthétisés dans le SNC et SNP, indépendamment de l'activité des glandes.

- Prégnenolone.
- Progéstérone
- DHEA (surtout sDHEA)

Rôles : mémoire, sommeil et humeur.

VII) Rôles des hormones stéroïdes :

A) Rôle des GC : «Cortisol »

●Métabolisme glucidique : Effet hyperglycémiant (diabétique).
●Métabolisme protéique : Effet protéolytique (par néoglucogenèse).
●Métabolisme lipidique : Redistribution des graisses (obésité fasio-tronculaire).
●Métabolisme hydro-minéral : Elimination du K+ : effet hypokaliémiant
Réabsorption du Na+ (action type Aldostérone).
●Action minéralocorticoïde : tendance à la rétention hydro-sodée (prise de poids) hypokaliémie, Œdèmes.
●Action diurétique : Inhibe l'action de l' ADH.
●Os : Arrêt de croissance, ostéoporose et décalcification de l'os.

●Estomac : Stimulation des sécrétions gastriques: Effet ulcérigène.

●Immunité : Immuno-suppresseur, anti-allergique, anti-inflammatoire et anti-pyrétique.

●SNC : Excitabilité et stimulation de l'appétit.

Les corticoïdes de synthèse possèdent 3 types de propriétés :

- Durée d'action plus longue.
- Présence ou absence d'effet minéralocorticoïde.
- Puissance anti-inflammatoire.

L'arrêt brutal de corticothérapie (GC surtout) provoque une insuffisance surrénale aigüe centrale (car prolongée, elle inhibe l'axe HT-HP→ ACTH).

B) Rôle des Minéralocorticoïdes :

Tube contourné distal (Néphron) :
Réabsorption du Na+ → Hypernatrémie.
Excrétion de K+ et H+ → Hypokalièmie et alcalose.

C) Rôles des Gonado-stéroïdes :

3 Niveaux de dimorphisme sexuel :

- Génétique et chromosomique.
- Gonadique.
- Phénotypique (moléculaire microscopique).

Dans les cas normaux, les niveaux chromosomique et génétique déterminent et conditionnent les autres niveaux.

Le chromosome X : porte les gènes codant por les récepteurs aux androgènes.

Le chromosome Y : porte le gène SRY (Sex Determining Region of Y chromosome) qui code pour la protéine TDF (Testis Determining Factor) qui conditionne la différenciation des gonades indifférenciées en testicules qui fabrique pendant la vie fœtale 2 hormones Testostérone (cellule de Leyding) et AMH (cellule de Sertoli).

→La testostérone permet le développement des canaux de Wolf en voies génitales mâles (phénotype masculin).

→AMH (hormone anti Müllerienne) entraîne la dégénérescence des canaux de Müller en sécrétant la MIF (Mülleria Inhibiting Factor).

1) Rôle des androgènes :

a) Pendant la vie embryonnaire :

Structures internes:

**Testostérone :** Développement des Canaux de Wolff

**Facteur antiMullérien :** (AMH)(peptidique) :Dégénérescence des canaux de Muller

Structures externes:

**DHT :**

- Allongement du Pénis (clitoris chez la femme).
- Fermeture du sinus urogénital (vulve).
- Formation du scrotum et descente des testicules.
- Cryptorchidie: Défaut de migration des testicules de l'abdomen vers le scrotum.
- Prostate.

Rq ! Les androgènes (transformés dans le cerveau en oestrogènes (++ oestradiol) auraient un rôle **organisateur** du SN vers la vie mâle (déterminisme du comportement sexuel futur) pendant le développement fœtal et période post-natale.

b) Rôle post-embryologique, pubertaire et post-pubertaire :

**Testostérone :**

- Stimulation de la spermatogenèse.

- Développement des caractères sexuels primaires (appareil génital), différenciation sexuel du cerveau et libido homme et femme)
- Croissance et arrêt de la croissance.
- Caractères sexuels secondaires: Pilosité, rocité de la voix, silhouette androide / Taille et masse musculaire plus developpée.

La testostérone a 2 modes d'actions : Directe et indirecte

1) Directe → Organes génitaux internes, spermatogénèse, muscle.

2) Indirecte :

- Par conversion en DHT sur les organes génitaux externes, glande sébacée, poil.
- Par conversion en œstradiol pour masculiniser le cerveau.

Rq ! Les androgènes comme les œstrogènes auraient à l'âge un rôle activateur des régions nerveuses responsables des comportements sexuels et mises en place au préalable.

Rq ! Déterminisme sexuel du cerveau pendant le développement fœtal :

Chez le garçon : (fœtus mâle : synthèse de testostérone par le testicule. Cette testostérone atteint le cerveau et elle est convertie en œstradiol par une aromatase. Cet oestradiol (à forte concentration dans le cerveau aura pour effet de masculiniser le cerveau du fœtus.

Chez le fœtus masculin et féminin : Les œstrogènes (oestradiol) produits par les surrénales fœtales et ceux apportés par la circulation sanguine maternelle sont conjugués à une protéine fœtale : α foeto-protéine ce qui les rends inactifs. La α-foeto-protéine empêche une action féminisante (concentration faible d'oestradiol).

Rq ! 3 pics d'androgènes chez la femme : embryonnaire – néo-natal – Puberté.

<u>2) Rôles des œstrogènes chez la femme :</u>

●Rôle cardio-protecteur + anti-ostéoporose.
● Au début de la puberté, ils déclenchent une croissance rapide puis l'arrêtent à la fin de la puberté.
●Utérus - Endomètre: Préparation à la nidation :
- Myomètre: ↓ contractibilité -> maintien de la grossesse (chute de P4 = accouchement).

-Col: arrêt de production glaire cervicale (effet contraceptif naturel).

●Seins :

-Action synergique avec E2 sur La mammogenèse.

-Effets inhibiteurs sur lactogenèse.

Rq !

a) Pas d'effets chez l'homme !

b) Chez la femme pubère les œstrogènes et les progestatifs n'ont pas d'action (car inhibition par testostérone). En cas d'hyper-œstrogénie : gynécomastie.

c)Les œstrogènes synthétiques ont un rôle différent des œstrogènes naturels, ils ont un rôle contraceptif (inhibiteurs compétitifs) mais aussi anti-ostéoporose et protecteur du système cardio-vasculaire.

3) Rôles des progestatifs :

- Préparation à la nidation.
- Effet contraceptif naturel : (inhibition de glaire cervicale).
- Maintien de la grossesse.
- Effet mammogénique et inhibition de la lactogenèse (anti prolactine).

Rq ! Chez la femme pubère, les œstrogènes (même androgènes) auraient un rôle activateur des centres nerveux responsables du comportement sexuels. Comme chez l'homme, il y a variation des taux des hormones sexuelles, en fonction du cycle, il y a variation du comportement et de l'humeur également (elle serait meilleure pendant la phase folliculaire).

L'ovulation coïnciderait avec un pic libido et un bon moral !

D) Rôle des stéroïdes en situation physiologique :

1) Puberté :

●Plus précoce et plus courte chez la femme que chez l'homme.

●Marquée par : →La ménarche = Apparition des premières règles chez la femme.

↘ Mue de la voix chez l'homme.

●Adrénarche = Puberté surrénalienne - Sécrétion Androgène surrénalienne, Pré-puberté (déclenchante de la puberté gonadique).

2) Parturition (Accouchement) :

Les oestrogènes stimulent la synthèse de récepteurs à ocytocine et de prostaglandine $P4F_2\alpha$.(Chute du rapport P4/E2)

3) La lactation :

●Préparation de la glande mammaire pendant la grossesse par le développement des voies excrétrices par action des œstrogènes et progestatifs.

●Stimulation de la lactogenèse par la prolactine (qui n'est plus inhibée par la progestérone) post-parturition.

●Cortisol: Stimule la lactogenèse (si adrenalectomie → pas de lactogenèse).

NB : L'allaitement est un contraceptif naturel.

4) Contraception orale/ Contragestion :

●Contraception : par des inhibiteurs compétitifs des œstrogènes (pas de préparation de l'endomètre-myomètre recevoir de l'embryon).

●Contragestion : Pilule combinant un œstro-progestatif empêchant toute nidation.

●RU486(Mifépristone) : Inhibiteurs compétitif de la progestérone (qui empêche contraction du myomètre) = contragestif abortif.

●Mode d'action des contraceptifs oraux ne contenant qu'un progestatif :

- ✓ Ils suppriment l'ovulation.
- ✓ Ils favorisent l'épaississement de la glaire cervicale augmentant la difficulté pour les spermatozoïdes de se rendre jusqu'à l'ovule.
- ✓ Ils modifient la paroi interne de l'utérus, ce qui rend l'implantation difficile.
- ✓ Il s'agit d'une des méthodes contraceptives réversibles et efficaces.

5) Ménopause :

●Biologiquement il existe 2 périodes :

→Pré-ménopause : (5 à 6 ans avant la ménopause) avec insuffisance lutéale (baisse des progestérones seulement).

→Ménopause : avec une baisse de 2 hormones (œstrogènes et progestérones). Se traduit par une disparition définitive des menstruations (**aménorrhée**), secondaire à l'arrêt du fonctionnement ovarien = épuisement folliculaire de l'ovaire. C'est un phénomène physiologique qui se produit vers 51ans dans la vie de toutes les femmes

●Complication de la ménopause : Ostéoporose et augmentation du risque cardio-vasculaire.

●Traitements palliatifs : par

1) Hormono-Thérapie Substitutive HTS) par administration d'oestro-progestatifs **naturels**.

2) SERMs : Selective Oestrogen Receptor Modulator : Soit Agoniste ou antagoniste.

6) Andropause :

●L'andropause est l'ensemble des modifications physiologiques et psychologiques qui accompagnent la diminution naturelle et progressive de l'énergie mentale et physique associée à une baisse de l'activité sexuelle chez l'homme provoquée par la diminution de la production des androgènes.

●Biologiquement : diminution (non obligatoire) de la testostérone et de la DHEA (baisse légère) chez la femme.

●Diminution de la GH et de la mélatonine.

## VIII) Exploration pathologique :

- Un bilan stéroïdien doit toujours s'accompagner d'un bilan biochimique ex glycémie.
- Pour l'Aldostérone, on demande un ionogramme.
- Ne pas oublier de doser les transporteurs et les hormones de l'axe HT-HP.
- Prendre en considération la rythmicité de sécrétion de certaines hormones comme les stéroïdes sexuels (œstrogènes et progestérone à rythme cyclique et cortisol et testostérone à rythme circadien).
- Pour le bilan étiologique, demander les caryotypes et anticorps (suspection d'auto-immunité).

Cancers hormono-dépendants : Sein, ovaire et endomètre (E2) – Prostate (DHT).

a)Cancer du sein :

●Surexpression des récepteurs à œstrogène.

●Stratégies thérapeutiques : inhibiteurs compétitifs des oestrogènes.

→SERM : en modulation négative (ou anti-oestrogènes) ex Tamoxifène qui bloque le récepteur.

→Anti-aromatase :

-Inhibiteur de type 1 : Agit sur l'enzyme (aromatase).

-Inhibiteur de type 2 : Agit sur le co-enz (réductase).

b) Cancer de la prostate :

●Sensibilité élevée à la DHT et à la testostérone.

●Stratégie thérapeutique :

→SARM (anti-DHT)-en modulation :

1)-Flutamide : qui bloque les récepteurs à DHT.

2)-Acétate de cyprotérone : Inhibiteur compétitif de la DHT (utilisé pour le traitement de l'acné, hirsutisme et cancers).

→Un inhibiteur de la 5α Réductase.

A) Pathologie de la corticosurrénale :

*Hypofonction : Maladie d'Addison par destruction des tissus de la corticosurrénale.

*Hyperfontion : Maladies de Cushing, de Conn (hyperaldostéronisme I$^{aire)}$ et Androgénique, par hyperstimulation (tumeur sécrétrice hypophysaire ou corticosurrénale).

**1) Hypocortisisme ou insuffisance surrénale :**

a)Hypocortisisme primaire : Maladie d'Addison

●Atteinte de la glande surrénale.

Causes :

- Rétraction corticale.
- Tuberculose d'origine immunologique (autoimmune).
- Tumeur détruisant la corticosurrénale.

Effets :

- Cortisol et Aldostérone ↘↘↘
- Androgènes surrénaliens↘↘
- ACTH et CRH ↗

Lors de cette maladie, comme il y a effondrement des hormones corticosurrénales, il y a un fort feed-back positif sur l'axe HT-HP. En réponse à ce feed-back il y a augmentation de l'ACTH avec mélanodermie (hyperpigmentation de la peau et de la muqueuse buccale car la synthèse de l'ACTH est liée à la mélanine).

b)Hypocortisisme secondaire :

●Déficit corticotrope (origine centrale HT-HP)

●Effets biologiques :

- ACTH ↘
- Cortisol et Aldostérone ↘
- ↗ du CRH si atteinte hypophysaire.

**2) Hypo-Aldostéronisme :**

a) Hypoaldostéronisme primaire : Maladie d'Addison

●Cause : génétique (déficit enzymatique).

●Biologiquement : Aldostérone↘ + Hyponatrémie et hyperkalièmie.

Rq ! Syndrome-Maladie d'Addison :

-Son étiologie la plus fréquente est d'origine auto-immune.

-Peut-être dû aux « blocs enzymatiques » où il y a déficit enzymatique notamment en 21 hydroxylase qui est l'enzymopathie la plus fréquente.

-Cortisol et Aldostérone sont ↘ → Déviation métabolique vers la synthèse des Androgènes qui sont ↗ → Avec ambiguïté sexuelle chez la fille.

-La maladie d'Addison s'accompagne d'une mélano-dermie.

**3) Hypercorticisme :**

- Syndrome de Conn= Excès en minéralocortcoÏdes
- Syndrome de Cushing = Excès de glucocorticoïdes (cortisol).
- Syndrome Adrénogénique = Excès d'Androgènes surrénaliens.

a) Hyperaldostéronisme primaire : Syndrome de Conn = tumeur sécrétrice.

●Etiologie : Tumeur sécrétrice (Adénome sécrétant de Conn).

●Biologiquement : Hypokalièmie et hypernatrémie.

●Clinique : HTA – ployurie- œdèmes.

b) Hypercortisolisme ou syndrome de Cushing :

→Primaire : Tumeur = hypersécrétrice de la surrénale.

↘Secondaire : Adénome hypophysaire.

Cliniquement : Diabète stéroïde- HTA- ostéoporose.

Rq ! Dans l'hypercorticisme, il y a rupture du rythme circadien de la sécrétion.

La mélanodermie peut être retrouvée en cas d'hypocorticisme primaire (maladie d'Addison) ou dans l'hypercortisolisme secondaire et l'hypercorticisme secondaire en général par excès d'ACTH.

c) Syndrome androgénique ou hyperplasie congénitale des glandes surrénales :

↘ Du cortisol→ ACTH↗ → Stimulation de la glande surrénale→ Shunt (déviation) vers la voie ouverte (↑ de la synthèse des androgènes).

- Chez la fille : Ambiguïté sexuelle.
- Chez le garçon : apparition précoce des caractères sexuels secondaires et de la libido.
- Chez la femme pubère : Inaperçue.
- Chez l'homme pubère : virilisation.

B) Pathologie des gonades :

1) Chez l'homme :

●Défaut de synthèse ou d'action.

→ Pendant la vie fœtale : défaut de virilisation /ambiguïté génitale.

→ A la puberté : Hypogonadisme masculin.

●Excès de synthèse : puberté précoce.

2) Chez la femme :

●Excès de synthèse

→Pendant la vie fœtale : virilisation/ ambiguïté génitale

→Puberté/Adulte : hirsutisme/virilisation.

●Défaut de synthèse ou d'action :

-Pas d'œstrogènes.

-Retard pubertaire- impurbérisme.

2) Pathologies des œstrogènes :

a) Chez la femme :

Exp : Mutation des récepteurs à œstrogènes ER.

-Absence soudaine de cartilage de conjugaison et déminéralisation.

-Dérégulation de l'axe gonadotrope (FSH et LH ↗↗).

b) Chez l'homme :

Impubérisme ou aménorrhée.

3) Ambiguïtés sexuelles :

●Hermaphrodisme : Gonades à la fois féminin et masculin (avec organes génitaux mâle et femelle). L'aspect extérieur est normal.

●Pseudohermaphrodisme : Les gonades sont d'un sexe, alors que les organes génitaux sont d'un autre sexe.

a) Ambiguïté sexuelle chez la femme :

Etiologie :

1) Déficit en 21 hydroxylase (pour la synthèse de cortisol).

↘ Cortisol →ACTH↗ → déviation vers androgènes surrénaliens.

- Bloc enzymatique en 21 hydroxylase.
- Ce déficit en 21 Hydroxylase donne une puberté précoce chez le garçon.
- Appelé Hyperplasie congénitale des surrénales = syndrome adréno-génital.

2) Tumeur maligne.

Rq ! Le déficit en 21 hydroxylase est autosomal récessif :

- Caryotype : XX.
- OGE masculin.
- OGI féminin.
- Comportement masculin.

b) Ambiguïté sexuelle chez l'homme :

1) Agénésie :

- Caryotype XY.
- Pas de testostérone → pas de DHT.
- OGE féminin.
- Pas d'OGI.
- Comportement féminisé.

2) Déficit en 5α réductase :

Caryotype XY

Présence de testostérone et d'AMH (Pas de développement des canaux de Müller).

Pas de DHT : OGE féminins

Comportement masculin.

Rq ! Dans l'agénésie et le déficit en 5α réductase, il existe une cryptochidie.

Rapport : $\frac{\text{testo}}{\text{DHT}}$ ↗.

3) Déficit en récepteurs androgènes = Testicule féminisant :

- Caryotype XY.
- Présence de testostérone et d'AMH (Pas de Müller).
- OGI absents.
- OGE externes féminins.
- Comportement féminin.
- Physiologie féminine avec gynécomastie.

4) Défaut de TDF :

- Caryotype XY.
- Pas de développement des testicules → Pas d'AMH et de testostérone.
- Pas de MIF.
- OGE féminins.
- OGI féminins.
- Comportement féminin.
- Cause : Mutation du gène SRY ou du récepteur à TDF.

5) Pseudo hermaphrodisme masculin = Syndrome du canal de Müller persistant :

- Etiologie : Mutation du gène à AMH ou de son récepteur.
- OGI féminin et masculin.
- OGE masculin.
- Comportement masculin.
- Syndrome du canal de Müller persistant.

Rappel ! Les récepteurs des hormones stéroïdiennes (NR3) se trouvent dans le cytosol. C'est l'interaction avec l'hormone qui leur permet d'être transloqués vers le noyau (après démasquage de la séquence NLS) où ils activeront la transcription de gènes présentant un « HRE » (Hormone Responsive Element) palindromique.

Les récepteurs des hormones thyroïdiennes se trouvent, même en absence d'Hormone, dans le noyau, déjà positionnés sur le HRE.

FIN ☺